

Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности

Профессор А.В. Фонякин, д.м.н. Л.А. Гераскина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье отражены основные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта. Показано, что при первичной профилактике обязательно выделение категории лиц с повышенным риском инсульта, для которых АСК может быть наиболее полезна. К данной категории относят женщин старше 75 лет в случае умеренного и высокого 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти, больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек III стадии, лиц с асимптомным каротидным атеросклерозом, а также больных с коронарной патологией. Во вторичной профилактике АСК наиболее востребована при некардиоэмболическом инсульте, а также кардиоэмболическом инсульте, развившемся на фоне кардиальной патологии, не требующей терапии пероральными антикоагулянтами. Оптимальная дозировка АСК для длительного ежедневного приема – 75–150 мг/сут. Для улучшения приверженности лечению наиболее оптимальна кишечнорастворимая форма АСК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, первичная профилактика, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма.

Для цитирования: Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности // PMЖ. 2017. № 25. С. 1884–1887.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid in the stroke prevention: ways to improve efficiency and safety

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow

The article considers the main aspects of the use of acetylsalicylic acid (ASA) for the primary and secondary stroke prevention. It is shown that in primary prevention, it is necessary to single out the category of people with an increased risk of stroke, for which the use of ASA may be most effective. This category includes women over 75 years old with moderate and high ten-year CAD risk, patients with arterial hypertension and chronic kidney disease of the 3rd stage, persons with asymptomatic carotid atherosclerosis, as well as patients with coronary pathology. In secondary prevention, ASA is mostly used in non-cardioembolic stroke, as well as in cardioembolic stroke, which developed against a background of cardiac pathology that does not require oral anticoagulant therapy. The optimal daily dosage of ASA for a long use is 75–150 mg per day. To improve compliance to treatment, the most optimal drug form is the enteric-soluble form of ASA.

Key words: Ischemic stroke, primary prevention, secondary prevention, acetylsalicylic acid, enteric-soluble form.

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Acetylsalicylic acid in the stroke prevention: ways to improve efficiency and safety // RMJ. 2017. № 25. P. 1884–1887.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн людей, и по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), развитие которых в основном обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий.

Атеросклероз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеро-

склеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер [2]. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки освобождается тромб, состоящий из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. Следовательно, препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются наиболее обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза [2].

Исторически наибольшей популярностью, в т. ч. в силу экономических причин, пользуется ацетилсалициловая кис-

лота (АСК), которая была синтезирована Шарлем Герхардом в 1853 г. Сотрудник фармацевтического концерна Bayer Феликс Хоффман в процессе работы над улучшением органического синтеза АСК в 1897 г. сумел получить ее в чистом виде. В 1899 г. началось производство препарата под названием «аспирин» в качестве анальгезирующего, жаропонижающего и противовоспалительного средства. Новому препарату дали название, соединив букву «а» от слова «ацетил» и часть «спирин» от немецкого *Spisaurig*, которое, в свою очередь, произошло от латинского названия лабазника вязолистного (*Spiraea ulmaria*) – растения, содержащего большое количество салициловой кислоты. В 1949 г. Поль Гибсон впервые изложил данные о потенциальной роли АСК в лечении коронарного тромбоза у больных стенокардией [3].

Впервые сообщения о высокой корреляции между применением АСК и снижением частоты транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта появились в 1970-х годах. Тогда были получены убедительные доказательства эффективности АСК при сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Это позволило Управлению по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) в 1980 г. одобрить назначение АСК для вторичной профилактики ишемического инсульта, а в 1985 г. – инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Эффективность, доступность и экономическая польза от применения АСК с учетом широкой распространенности болезней системы кровообращения сделали этот препарат популярным и широко используемым в целях лечения и профилактики ССЗ.

АСК в первичной профилактике ишемического инсульта

Успешный многолетний опыт применения АСК у пациентов с уже имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы закономерно навел ученых на предположение, что препарат может быть полезен и лицам без заболевания сердца. Данная гипотеза была реализована в ряде крупных рандомизированных испытаний – PHS [6], BDT [7], TPT [8], HOT [9], PPP [10], WHS [11] – и метаанализов, включая обширный метаанализ АТТС [12].

В первом крупном проспективном плацебо-контролируемом исследовании [6], включившем здоровых мужчин, показано статистически значимое уменьшение риска развития ИМ у мужчин старше 50 лет, в то время как существенного влияния на частоту развития ишемического инсульта АСК не оказывала. В дальнейшем целесообразность первичной профилактики с помощью АСК стали изучать у пациентов с факторами риска ССЗ. Так, по данным субанализа исследования HOT [9], пациенты с артериальной гипертензией (АГ), хронической болезнью почек (ХБП) и скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии АСК имели наиболее низкий риск инсульта [13]. Кроме того, на 51% снизилась общая смертность, на 64% – кардиоваскулярная смертность.

Результаты метаанализа первых пяти исследований [6–10] продемонстрировали достоверное снижение на 32% относительного риска (ОР) ИМ. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риск возникновения несмертельного инсульта и ишемического инсульта (ОР 0,97; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,22), но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ 0,99–2,46).

Однако представленные данные получены в основном у мужчин; только 7% всех сосудистых событий произошли у

женщин (180 из 2402 человек), что было явно недостаточно для дополнительной статистической обработки.

Крупнейшим клиническим исследованием, призванным восполнить этот пробел, стало исследование WHS [11], в которое было включено 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой серьезной патологии. Через 10 лет после ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска ИМ, но уменьшился ОР инсульта на 17%. Это произошло за счет статистически значимого 24% уменьшения риска ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,93) на фоне сопоставимого возрастания на 24% риска геморрагического инсульта. При анализе подгрупп оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска ишемического инсульта проявляется у женщин 65 лет и старше при наличии АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета, а также как минимум при 10% 10-летнем риске сердечно-сосудистой смерти и ИМ. Причина различной гендерной эффективности АСК, заключающейся в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и инфаркт мозга у женщин (но не у мужчин), не известна и не может быть объяснена различной реактивностью тромбоцитов в зависимости от пола [14, 15].

Повторный анализ исследований, посвященных использованию АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с учетом WHS, был проведен в 2006 г. [16]. В него вошли 6 проспективных контролируемых исследований, включивших в совокупности 95 456 человек. Применение АСК у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска ССО на 12% и инсульта на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) за счет меньшей частоты ишемических инсультов при отсутствии существенного влияния на частоту геморрагического инсульта. Частота ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность в группе активного лечения существенно не изменилась. В то же время прием АСК у 44 114 мужчин сопровождался достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 14% и ИМ на 32%. При этом риск геморрагического инсульта у мужчин, принимавших АСК, оказался выше на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,04–2,73). Частота ишемического инсульта, общая и сердечная смертность в группе АСК существенно не изменились.

Итак, в абсолютном выражении профилактический эффект АСК был невелик: за 6,4 года удалось предотвратить 3 ССО на каждую 1000 женщин и 4 – на каждую 1000 мужчин. При этом польза существенно нивелировалась повышенным риском серьезных кровотечений: около 3-х событий на 1000 пролеченных [17]. Однако следует учитывать, что данные о возможных различиях эффектов АСК в первичной профилактике ССО в зависимости от пола касаются больных с низким риском, без клинически выраженного атеросклероза [17].

Таким образом, использование АСК в широких рамках первичной профилактики у здоровых лиц остается дискуссионным [18, 19]. Низкие дозы АСК могут быть полезными у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 75 лет в случае умеренного и высокого (10% и выше) 10-летнего риска смерти от ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE [20, 21].

В 2002 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям выпустила документ, в котором низкие дозы АСК были рекомендованы в качестве первичной профилактики ССО у пациентов высокого риска [22].

Риск их развития у конкретного человека предлагается оценивать с учетом пола, возраста, уровня общего холестерина, наличия АГ, сахарного диабета, ХБП и курения. Однако дискуссия на тему эффективности и безопасности АСК на этом не закончилась и неизменно находит поводы для своего продолжения [23].

Рискам фатальных и тяжелых кровотечений, а также желудочно-кишечных расстройств (диспепсия, рвота, ulcerация), связанных с приемом АСК, уделяется особое внимание. Существует мнение, что в эпоху статинов и современных антигипертензивных препаратов наряду с модификацией образа жизни широкому применению АСК для первичной профилактики ССЗ не осталось места [24]. Это утверждение аргументируется данными метаанализа, не выявившего какого-либо влияния АСК на частоту ССО, при этом риск всех и больших кровотечений в группе АСК был существенно выше [25]. В то же время на основании детального анализа результатов рандомизированных исследований опровергается мнение, что прием АСК сопряжен с увеличением риска фатальных кровотечений, а более четкий анализ структуры геморрагических осложнений и разработка методов по их предотвращению, возможно, позволит сместить это равновесие в пользу приема АСК [23].

В обзоре К. Park и А.А. Vavry, посвященном преимуществам и недостаткам применения АСК при первичной профилактике ССЗ, рассматриваются дальнейшие перспективы ее изучения [26]. Авторы предлагают проведение исследований с более низкими дозами препарата с целью сведения риска кровотечений к минимуму, создание специальных форм АСК, а также новую форму оценки эффективности АСК с учетом широкого применения современных лекарственных средств, включая статины.

Так как АСК назначается на неопределенно долгий срок, одним из основных вопросов остается проблема приверженности терапии, и в частности переносимости. Эпидемиологическое исследование ФОРПОСТ [27], включавшее пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), демонстрирует, что до четверти пациентов прекращают терапию АСК в течение года в связи с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как изжога, боль в желудке, диспепсия и т. д. При этом буферные и «простые» (незащищенные) формы АСК переносились наиболее плохо.

Создание буферных форм АСК изначально предназначалось для увеличения скорости растворения и всасываемости препарата, а не для снижения риска повреждения стенки желудка за счет уменьшения кислотности. Было определено, что буферная форма АСК не оказывает прямого эффекта на внутрижелудочную кислотность и так же, как и незащищенные формы, может оказывать местное повреждающее действие на стенку желудка [28]. При этом нежелательные явления со стороны ЖКТ при применении АСК в большинстве случаев характерны именно для желудка (и пищевода в случае рефлюкс-эзофагита), что связано с прямым контактом АСК со слизистой [29]. Прием незащищенной АСК приводит к эндоскопически наблюдаемым острым повреждениям слизистой желудка. Эти изменения отмечаются в пределах 1 часа от момента приема таблетки [30].

Одной из альтернативных стратегий является разработка новых кишечнорастворимых форм АСК, которые должны снизить раздражающее действие препарата на слизи-

стую желудка, а значит, уменьшить риск желудочно-кишечных кровотечений [26]. Теоретическим обоснованием данного подхода являются незначительная (10%) абсорбция АСК в желудке и доказательства того, что для повреждения желудка аспирином необходим прямой контакт активного вещества и слизистой. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании влияния разных форм АСК на слизистую оболочку желудка было продемонстрировано, что уже в первые сутки приема препаратов при эндоскопии отмечалось статистически значимое снижение степени повреждения желудка и 12-перстной кишки в группе принимавших кишечнорастворимую форму АСК (Аспирин® Кардио) по сравнению с получавшими незащищенную АСК. Эта разница дополнительно увеличивалась на 7-е сутки приема препарата [31]. Самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости кишечнорастворимой формы АСК. В рамках данного исследования более 1,5 тыс. пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на Аспирин® Кардио и продолжили за ними наблюдение в течение 2-х лет. Уже через 3 мес. отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85% и 78% соответственно [32].

Однако есть мнение, что использование кишечнорастворимых форм у больных со стабильной ИБС, сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью сопровождается резистентностью к АСК вследствие замедленного и недостаточного всасывания препарата в кишечнике и нарушения его биодоступности [33]. В то же время показано, что стойкая (истинная) резистентность к АСК встречается крайне редко, а так называемая «псевдорезистентность» чаще всего возникает при назначении кишечнорастворимой формы пациентам, ранее не принимавшим АСК [34]. Продemonстрировано, что уже через неделю терапии кишечнорастворимая форма АСК проявляет достаточную эффективность, т. е. первоначально возникающая резистентность носит временный характер [35]. Поэтому «псевдорезистентность» легко преодолевается назначением обычной АСК в качестве первоначального препарата с дальнейшим переходом на кишечнорастворимые формы.

Возвращаясь к вопросам первичной профилактики инсульта, необходимо подчеркнуть, что целесообразность назначения АСК у больных с инструментальными или клиническими проявлениями атеротромбоза, но не имеющими цереброваскулярной патологии, не вызывает полемики [36]. К этой категории можно отнести пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий, коронарной патологией, ишемией нижних конечностей без дополнительных факторов риска [37–39].

АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромботическая терапия является обязательной для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА [19, 38, 40]. При этом пероральные антикоагулянты показаны больным, перенесшим кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП), ревматического митрального стеноза, протезированных клапанов сердца, острого ИМ и дилатационной кардиомиопатии [38, 40, 41]. Остальные пациенты нуждаются в длительном приеме тромбоцитарных антиагрегантов.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение ЖКТ, кровотечения). Поэтому в рекомендациях указывается, что дозировки АСК для рутинного использования не должны превышать 75–150 мг, хотя в других источниках диапазон доз АСК представлен значительно шире и составляет 50–325 мг/сут [42]. Вероятно, все же нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, т. к. это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться [41].

Известно, что атеротромбоз и хроническая кардиальная патология (ФП, протезированные клапаны), особенно у пожилых больных, могут сочетаться, что иногда побуждает к одновременному применению тромбоцитарных антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов. Однако необходимо предостеречь от рутинного применения подобных комбинаций, т. к. имеются сведения об увеличении в 2–3 раза и более ОР геморрагических осложнений при одновременном использовании АСК и пероральных антикоагулянтов [43]. При этом риски ССО дополнительно не уменьшаются. Поэтому при атеротромботических нарушениях в рутинной практике пациентам, находящимся на лечении пероральными антикоагулянтами, назначение длительной антиагрегантной терапии нецелесообразно за исключением случаев перенесенных операций стентирования или развития ОКС [43, 44].

Еще у одной категории пациентов, перенесших КЭИ на фоне изолированного поражения аортального клапана, пролапса митрального клапана, кальцификации митрального кольца, открытого овального окна без признаков коагулопатии, предпочтительно использование АСК [38]. При одновременном наличии у одного больного патологии камер и клапанов сердца, потенциально ответственных за эмболические осложнения, величина ишемического очага может косвенно указывать на актуальный источник церебрального поражения. Так, клапанная патология ассоциируется с небольшими по размеру инфарктами мозга, что может помочь в выборе конкретного антитромботического средства [45]. Комбинированное назначение пероральных антикоагулянтов и тромбоцитарных антиагрегантов (АСК, клопидогрел) допускается при развитии ОКС, необходимости выполнения чрескожных коронарных или каротидных вмешательств на фоне ФП, а также при повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии атриоventрикулярного канала при ревматическом митральном стенозе или искусственных клапанах сердца [39].

Заключение

Таким образом, АСК является универсальным тромбоцитарным антиагрегантом, используемым в профилактике ишемического инсульта, имеющим давнюю историю применения и обширную доказательную базу. В рамках первичной профилактики инсульта обязательно выделение категории лиц с повышенным риском ишемических церебральных осложнений (ТИА, инсульт), для которых назначение АСК может быть полезным. К данной категории можно отнести женщин старше 75 лет в случае

умеренного и высокого (10% и выше) 10-летнего риска смерти от ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE, больных с АГ и ХБП III стадии, лиц с асимптомным каротидным атеросклерозом, а также больных с коронарной патологией. Во вторичной профилактике АСК наиболее востребована при некардиоэмболическом инсульте, а также при КЭИ, развившемся на фоне кардиальной патологии, не требующем терапии пероральными антикоагулянтами. Во всех случаях оптимальная дозировка АСК для длительного ежедневного приема – 75–150 мг/сут, т. к. дальнейшее увеличение дозировки не сопровождается дополнительной пользой, но повышает риск геморрагических осложнений. Для повышения приверженности лечению наиболее оптимально использование кишечнорастворимой формы АСК.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8(6). Прил. 3 [Diagnostika i korekcija narusenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Klinicheskie rekomendacii VNOK // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. №8(6). Pril. 3 (in Russian)].
2. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8 (Прил. 6). 20 с. [Antitrombotičeskaja terapija u bol'nyh so stabil'nymi pojavlenijami aterotromboza. Rossijskie rekomendacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. №8 (Pril. 6). 20 s. (in Russian)].
3. Gibson P.C. Aspirin in the treatment of vascular diseases // Lancet. 1949. Vol. 2 (6591). P.1172–1174.
4. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke: the Canadian Cooperative Study Group // N Engl J Med. 1978. Vol. 299 (2). P.53–59.
5. Faster V., Sweeny J.M. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview // Circulation. 2011. Vol. 123 (7). P.768–778.
6. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study // N Engl J Med. 1989. Vol. 321. P.129–135.
7. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // BMJ. 1988. Vol. 296. P.313–316.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk // Lancet. 1998. Vol. 351. P.233–241.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // Lancet. 1998. Vol. 351. P.1755–1763.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice // Lancet. 2001. Vol. 357. P.89–95.
11. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P.1293–1304.
12. Antithrombotic 'Tralists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P.71–86.
13. Jardine M.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 56. P.956–965.
14. Levin R.I. The puzzle of aspirin and sex // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P.1366–1368.
15. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. 2006. Vol. 295. P.1420–1427.
16. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. 2006. Vol. 295. P.306–313.
17. Meschia J.F., Bushnell Ch., Boden-Albata B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2014. Vol. 45. P.3754–3832.
18. Bousser M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2009. Vol. 27 (suppl. 3). P.12–19.
19. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. М.: ИМА-Пресс. 2014. 60 с. [Fonjakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemičeskogo insul'ta. Rekomendacii po antitrombotičeskoi terapii. M.: IMA-Press. 2014. 60 s. (in Russian)].
20. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review // JAMA. 2007. Vol. 297. P.2018–2024.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>